

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

REC'D 18 JAN 2006


WIPO

PCT

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 03/058 LTSBOE	WEITERES VORGEHEN siehe Formblatt PCT/IPEA/416	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/007770	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 14.07.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 23.07.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/428, A61K9/70		
Anmelder LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG et al		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 8 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt 2 Blätter; dabei handelt es sich um</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p><input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p>		
<p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p><input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>		
Datum der Einreichung des Antrags 23.05.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 18.01.2006	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Bevollmächtigter Bediensteter Scarponi, U Tel. +31 70 340-3292	



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007770

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
- ☐ internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - ☐ Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - ☐ internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf *(Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt)*:

Beschreibung, Seiten

1-10 in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-30 eingegangen am 23.05.2005 mit Schreiben vom 23.05.2005

☐ einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. ☐ Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):
4. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigelegten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).
- ☐ Beschreibung: Seite
 - ☐ Ansprüche: Nr.
 - ☐ Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - ☐ Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - ☐ etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007770

Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung,

☒ Ansprüche Nr. 19-22, 27-30

Begründung:

☐ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):

☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie bitte nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☒ Für die obengenannten Ansprüche Nr. 19-22, 27-30 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

☐ Das Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll entspricht nicht dem in Anhang C zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard, weil

die schriftliche Form

☐ nicht eingereicht wurde.

☐ nicht dem Standard entspricht.

die computerlesbare Form

☐ nicht eingereicht wurde.

☐ nicht dem Standard entspricht.

☐ Die Tabellen zum Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenzprotokoll, sofern sie nur in computerlesbarer Form vorliegen, entsprechen nicht den in Anhang C-bis zu den Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen technischen Anforderungen.

☐ siehe Beiblatt für weitere Angaben.

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/007770

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 16, 21
Nein: Ansprüche 1-15, 17-20, 22-30 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 1-30 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-18, 23-26
Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

Die **Ansprüche 19-22, 27-30** beziehen sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die **Regel 67.1 (iv) PCT** fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (**Artikel 34(4) a) (i) PCT**).

Zu Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Im vorliegenden Bescheid wird auf folgende Dokumente verwiesen:

D1 : EP 0 428 038 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 22. Mai 1991 (1991-05-22)

D2 : WO 03/015779 A (HEXAL) 27. Februar 2003 (2003-02-27)

D3 : WO 02/03969 A (HEXAL) 17. Januar 2002 (2002-01-17)

D4 : WO 00/74661 A (NOVEN PHARMACEUTICALS) 14. Dezember 2000 (2000-12-14)

D5 : WO 03/011291 A (HEXAL) 13. Februar 2003 (2003-02-13)

D6 : WO 96/18395 A (UPJOHN) 20. Juni 1996 (1996-06-20)

V.1. Für die Beurteilung der Frage, ob die Gegenstände der **vorliegenden Ansprüche 19-22,27-30** gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

V.2. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des **Artikels 33(1) PCT**, weil der Gegenstand der **Ansprüche 1,3-4,7-15,19-20,22-24,26-28,30** im Sinne von **Artikel 33(2) PCT** nicht neu gegenüber D1 ist.

Tatsächlich beschreibt das **Dokument D1** ein transdermales, therapeutisches System zur Behandlung der **Schizophrenie** und des **Parkinsonismus** bestehend aus einer Rückschicht, einer abziehbaren Schutzfolie und einem **wirkstoffhaltigen, filmförmigen Reservoir** genau wie in der vorliegenden Anmeldung, wobei **der Wirkstoff (Pramipexol oder sein (-)-Enantiomeres) in einer emulsionspolymerisierten Polyacrylatpolymerschicht** enthalten ist. Die Polyacrylatpolymerschicht ist des Typs Eudragit NE 30 D (R) (eine Mischung von **carboxylgruppenfreien polymerisierten Acrylsäureestern und Methacrylsäureestern**). Das System kann **0.5 bis 5 mg des Wirkstoffes pro Tag** mit einer Fluxrate oberhalb von **10 Microgramm/ cm² h** applizieren (siehe D1, Seite 2, Zeilen 40-50; Ansprüche; Beispiel 1; Abbildung I).

Andererseits ist der Gegenstand der **Ansprüche 1-9,14,19,22-23,25-27,29-30** nicht neu (**Artikel 33(1) und Artikel 33(2) PCT**) gegenüber D2.

Tatsächlich offenbart das **Dokument D2** (die Verweise in Klammern beziehen sich auf dieses Dokument) ein transdermales, therapeutisches System zur Behandlung des **Parkinsonismus** bestehend aus einer Deckschicht, einer abziehbaren Schutzschicht und einer (oder mehreren) **wirkstoffhaltigen Matrixschicht(en)** wobei **der Wirkstoff (Pramipexol oder seine Salze oder Solvate) in einer Polyacrylatpolymerschicht** enthalten sind. Die Polyacrylatpolymerschicht kann des Typs **Durotak 2287 (R)** sein, genau wie in der vorliegenden Anmeldung (siehe D2, Seite 4, dritter Absatz - Seite 8, erster Absatz; Ansprüche; Beispiele).

In gleicher Weise ist der Gegenstand der **Ansprüche 1-9,14,17-19,23,27** nicht neu (**Artikel 33(1) und Artikel 33(2) PCT**) gegenüber D3.

Tatsächlich offenbart das **Dokument D3** (die Verweise in Klammern beziehen sich auf dieses Dokument) ein transdermales therapeutisches System umfassend eine Deckschicht, eine abziehbare Schutzschicht und eine (oder mehrere) **wirkstoffhaltige selbstklebende Matrixschicht(en)** wobei **der Wirkstoff, der ein Antiparkinsonmittel wie Pramipexol sein kann, in einer Polyacrylatpolymerschicht** enthalten ist. Die Polyacrylatpolymerschicht kann des Typs **Durotak (R)** sein, genau wie in der vorliegenden Anmeldung (siehe D3, Seite 13, dritter Absatz; Seite 8, erster Absatz - Seite 9, erster Absatz; Ansprüche). **In dem System können Penetrationsförderer (wie Siliziumdioxid**

oder Alkohole wie 1,2-Propandiol) oder Stabilisatoren enthalten sein.

In gleicher Weise ist der Gegenstand der Ansprüche 1-9,14,17-19,23,27 nicht neu (Artikel 33(1) und Artikel 33(2) PCT) gegenüber D4.

Tatsächlich offenbart das Dokument D4 (die Verweise in Klammern beziehen sich auf dieses Dokument) ein transdermales therapeutisches System umfassend eine wirkstoffhaltige haftklebende Matrixschicht, wobei der Wirkstoff, der ein Antiparkinsonmittel wie Pramipexol sein kann, in einer Polyacrylatpolymerschicht enthalten ist. Die Polyacrylatpolymerschicht, die des Typs Durotak (R) genau wie in der vorliegenden Anmeldung sein kann, soll einen polymerisierten hydroxylgruppenhaltigen Acrylsäureester enthalten (siehe D4, Seite 18, erster Absatz; Ansprüche; Beispiele). In dem System können Penetrationsförderer (wie Alkohole oder Diole wie 1,2-Propandiol) oder Stabilisatoren (wie veresterte Cellulosederivate) enthalten sein. Daher ist der Gegenstand der Ansprüche 1-15,17-20,22-30 im Sinne von Artikeln 33(1) und 33(2) PCT nicht neu.

V.3. Die vorliegende Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(1) PCT, weil der Gegenstand der Ansprüche 1-30 nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit im Sinne von Artikel 33(3) beruht.

Den Gegenstand der Ansprüche 1-30 betreffend, scheinen die Dokumente D1 - D4, von spezieller Bedeutung für die erfinderische Tätigkeit zu sein. Sie lösen in der Tat das gleiche Problem, nämlich transdermale therapeutische Systeme, deren Aufbau eine Rückschicht und eine wirkstoffhaltige Polymermatrix umfasst, und welche ein Antiparkinsonmittel wie Pramipexol (oder sein (-)-Enantiomeres oder seine Salze oder Solvate) enthalten, bereitzustellen. Die wirkstoffhaltige Polymermatrix soll eine Polyacrylatpolymerschicht sein, die aus einer Mischung von carboxylgruppenfreien hydroxylgruppenhaltigen polymerisierten Acrylsäureestern und Methacrylsäureestern hergestellt wird. Diese transdermalen, therapeutischen Systeme sollen eine bestimmte tägliche Abgaberate und Fluxrate aufweisen.

Den Gegenstand der Ansprüche 16 oder 21 betreffend, scheint es eine normale Wahl zu sein, eine spezifische Konzentration des Wirkstoffes auszuwählen oder den Wirkstoff Pramipexol anzuwenden als ein neuroprotektives Arzneimittel (die neuroprotektive Wirkung von Pramipexol ist schon lange aus dem Dokument D6 bekannt).

Daher scheint die vorliegende Anmeldung gegenüber diesen vorherigen Dokumenten nicht

die Erfordernisse von **Artikeln 33(1) und 33(3) PCT** zu erfüllen, insoweit neuer Gegenstand betroffen wird.

Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System (TTS) zur kontinuierlichen Verabreichung von Pramipexol, umfassend eine Rückschicht und mindestens eine wirkstoffhaltige Polymerschicht, die den Wirkstoff Pramipexol enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Polymerschicht mindestens ein haftklebendes Polymer aus der Gruppe der Silicone (Polydimethylsiloxane), der Polyisobutylene, der Polybutene, der Styrol-Isopren-Styrol-Block-Copolymere in Kombination mit Harzen, und der carboxylgruppenfreien Polyacrylate enthält, wobei der Wirkstoff Pramipexol in einem Anteil zwischen 10 und 40 Gew.-% darin vorliegt.
2. TTS nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es eine weitere Haftkleberschicht, eine zusätzliche, die Geschwindigkeit der Freisetzung von Pramipexol kontrollierende Membran, eine zusätzliche wirkstoffhaltige Schicht oder eine zusätzliche Stützschicht enthält.
3. TTS nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das haftklebende Polymer ein carboxylgruppenfreies Polyacrylat ist, welches durch Polymerisation eines Monomerengemisches von mindestens einem Acrylsäureester oder Methacrylsäureester herstellbar ist.
4. TTS nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Monomerengemisch mindestens ein Acrylsäureester oder Methacrylsäureester mit linearen, verzweigten oder cyclischen aliphatischen C₁-C₁₂-Substituenten ohne sonstige funktionelle Gruppen enthält.
5. TTS nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Monomerengemisch zusätzlich mindestens einen hydroxylgruppenhaltigen Acrylsäureester oder einen hydroxylgruppenhaltigen Methacrylsäureester in einem Gewichtsanteil unterhalb von 10% enthält.
6. TTS nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Monomerengemisch zusätzlich Vinylacetat in einem Gewichtsanteil unterhalb von 50%, vorzugsweise unterhalb von 25% und besonders bevorzugt zwischen 0 und 5% enthält.

7. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol in der wirkstoffhaltigen Polymerschicht in gelöster, emulgierter und / oder dispergierter Form vorliegt.
- 5 8. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol als *S*-(—)-Enantiomer, *R*-(+)-Enantiomer oder racemisches Gemisch dieser beiden Enantiomere in der wirkstoffhaltigen Polymerschicht enthalten ist.
- 10 9. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol als freie Base, als Hydrat, Solvat und / oder pharmazeutisch akzeptables Salz in der wirkstoffhaltigen Polymerschicht enthalten ist.
10. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol als *S*-(—)-Enantiomer in Form der freien Base in der wirkstoffhaltigen Polymerschicht enthalten ist.
- 15 11. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es befähigt ist, den Wirkstoff Pramipexol über einen Zeitraum von 4 bis 7 Tagen kontinuierlich an die Haut eines Patienten abzugeben.
- 20 12. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es befähigt ist, den Wirkstoff Pramipexol über den Zeitraum zwischen 24 Stunden ab Verabreichung bis 168 h ab Verabreichung mit einer Fluxrate oberhalb von 5 µg/cm² h freizusetzen.
- 25 13. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es befähigt ist, den Wirkstoff Pramipexol über den Zeitraum zwischen 24 Stunden ab Verabreichung bis 72 h ab Verabreichung mit einer Fluxrate oberhalb von 5 µg/cm² h freizusetzen
14. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff Pramipexol in einem Anteil zwischen 10 und 25 Gew.-% darin vorliegt.
- 30 15. TTS nach einem oder mehreren der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die tägliche Abgaberate von Pramipexol zwischen 0,1 - 10 mg, vorzugsweise zwischen 0,5 - 4,5 mg liegt.